



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第1760号
学位記番号	第357号
氏名	川原田 祐貴
授与年月日	令和2年3月25日
学位論文の題名	細胞増殖を制御するシグナル伝達とがん抑制遺伝子 p53 のクロストークによる遺伝子発現制御に関する研究
論文審査担当者	主査： 星野 真一 副査： 林 秀敏，青山 峰芳，伊藤 佐生智

氏 名	かわらだ ゆうき 川原田 祐貴
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 357 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	細胞増殖を制御するシグナル伝達とがん抑制遺伝子 p53 のクロストークによる遺伝子発現制御に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 星野 真一 （副査）教授 林 秀敏・教授 青山 峰芳・准教授 伊藤 佐生智

#### 論文内容の要旨

本論文では細胞増殖を制御するシグナル伝達分子とがん抑制遺伝子 p53 とのクロストークによる遺伝子発現制御機構を明らかにした。第 1 章では、p53 が TGF- $\beta$  シグナルの伝達分子である Smad2/3 と協調して *PAI-1* 転写を活性化し、TGF- $\beta$  による増殖抑制に重要な役割を担うことを見出した。本研究により、野生型 p53 が TGF- $\beta$  のがん抑制的な機能の維持に寄与していることが明らかとなった。これらの知見が、最適な TGF- $\beta$  標的療法確立の一助となることが期待される。第 2 章では、Hippo シグナルのエフェクター分子である TAZ が p53 のアセチル化を抑制し、その転写活性化能を不活化するメカニズムを明らかにした。さらに、TAZ は p53 依存的な細胞老化を抑制することを見出した。本研究により、TAZ が野生型 p53 を抑制することでがんの悪性化に寄与していることが明らかとなり、このようながんに対して TAZ が新規治療標的となり得ることが示唆された。

いずれも全く新しい概念であり、抗がん剤の新たな作用点を提示することができた。

#### 論文審査の結果の要旨

p53 によるがん抑制機構は様々な細胞内シグナル伝達経路と相互作用することによって制御されていることが明らかになりつつある。本論文では p53 の細胞増殖抑制作用に注目し、細胞増殖を正や負に制御している他のシグナル経路とのクロストーク機構を明らかにし、癌治療の新たな分子標的作用点を見出した。

これらの成果について、公開発表会（1 月 8 日）、主査・副査の面談で指摘・質問された内容、箇所を修正・追加した上で、最終審査会（3 月 3 日）で発表し、研究内容のほか、発表・質疑応答についても特に問題もなく、学位授与に値すると結論付けた。